UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

ANNEE 1973 - THESE N° 344

PROBABLE TRISOMIE 13q PARTIELLE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le jeudi 20 décembre 1973

par

Jacques NOVEL

né le 17 août 1948 à ANGOULEME (Charente)

Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. G. MORETTI, *Professeur* ..... **Président**

P. VERGER, *Professeur* .....
A. BROUSTET, *Agrégé* ..... **Juges**
J.-M. GUILLARD, *Agrégé* .....

IMPRESSION OFFSET, 28, rue du Maréchal-Joffre, 33000 BORDEAUX - Tél. : 52.95.36 - 52.30.73

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

Unité d'Enseignement et de Recherche des Sciences Médicales

ANNEE 1973 - THESE N° 344

PROBABLE TRISOMIE 13q PARTIELLE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le jeudi 20 décembre 1973

par

Jacques NOVEL

né le 17 août 1948 à ANGOULEME (Charente)

Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. G. MORETTI, *Professeur* ..... **Président**

P. VERGER, *Professeur* .....
A. BROUSTET, *Agrégé* ..... **Juges**
J.-M. GUILLARD, *Agrégé* .....

IMPRESSION OFFSET, 28, rue du Maréchal-Joffre, 33000 BORDEAUX - Tél. : 52.95.36 - 52.30.73

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

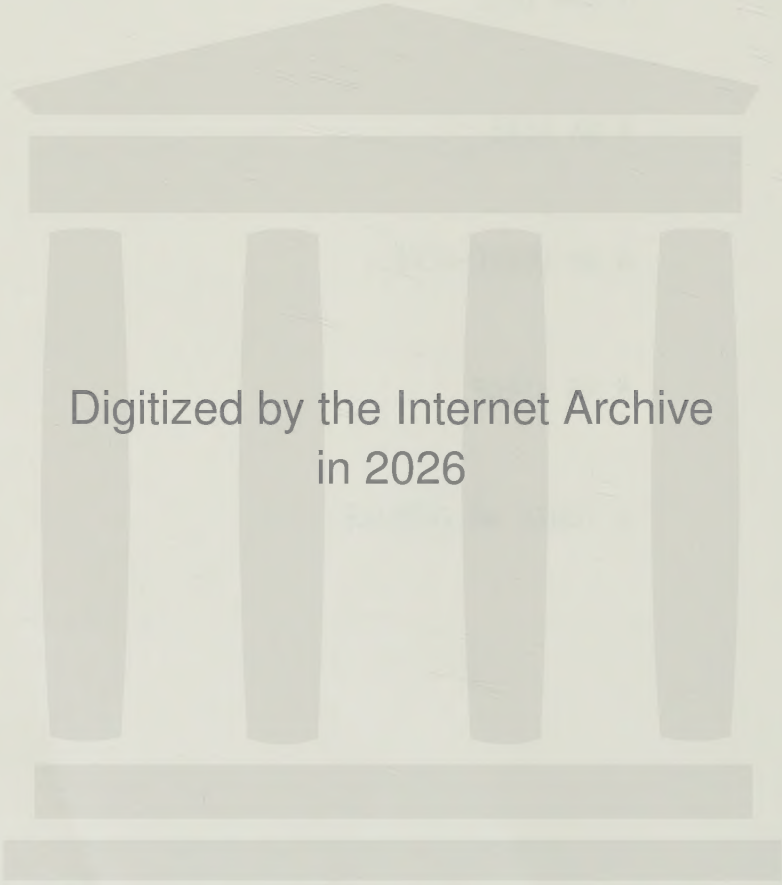
A MON PERE

A MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MA SOEUR

A TOUTE MA FAMILLE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547324_0010

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A TOUS MES AMIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE 2ème CLASSE CURET

Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Croix de Guerre 1939-1945
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des
Armées de Bordeaux

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 1ère CLASSE GAVARINO

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Croix de la valeur Militaire
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé
des Armées de Bordeaux

AUX PROFESSEURS ET OFFICIERS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES

A MONSIEUR DAVID E. MUTTON

Lecturer in cytogenetics
Guy's hopital Medical School
Paediatric research unit

Vous avez donné à ce travail son orientation diagnostique. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR F. SERVILLE

Avec toute notre reconnaissance pour l'aide et les conseils que vous avez bien voulu nous apporter.

AU LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE DE LA CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE.

AU LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur A. BROUSTET

Maître de Conférences agrégé de Médecine interne
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse et vous avez guidé son achèvement. Puisse-t-elle être pour vous le témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur J.M. GUILLARD

Maître de Conférences agrégé de Pédiatrie, Génétique médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de bien vouloir siéger dans notre jury.
Veuillez trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur P. VERGER

Professeur de Clinique médicale des maladie des enfants
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Médaille d'Honneur de l'Académie de Médecine

Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. MORETTI

Professeur de Clinique médicale propédeutique et Médecine tropicale
Médecin des Hôpitaux, Chef de service
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes Académiques
Chevalier du Mérite Maritime
Chevalier de l'Etoile d'Anjouan
Mérite de l'Afrique Noire

Vous nous avez accueilli avec bienveillance dans votre unité d'enseignement et de recherche, à l'Hôpital, puis à la Faculté.

Maintenant, vous présidez notre jury de thèse.

Nous sommes fier de pouvoir vous témoigner toute notre reconnaissance et notre sincère admiration.

INTRODUCTION

Ce n'est qu'en 1956 que TJIO et LEVAN établissent de façon définitive la formule chromosomique humaine : 46 chromosomes, repartis en 22 paires d'autosomes et 1 paire de gonosomes.

Un peu plus tard, des chercheurs démontrent que certaines maladies humaines sont liées à des anomalies chromosomiques : en 1959, LEJEUNE, rapporte le "mongolisme" ou "syndrome de DOWN" à une trisomie 21. Puis, très vite, sont découvertes les anomalies les plus fréquentes : formule XXY du syndrome de KLINEFELTER (JACOBS et STRONG : 1959), monosomie X du syndrome de TURNER (FORD, JONES, POLANI, de ALMEIDA et BRIGGS), syndrome triplo-X (JACOB, BAIKIE, court BROWN, Mac GREGOR, Mac LEAN et HARNDEN).

A ces syndromes, il faut ajouter le premier exemple de translocation observé chez l'homme (TURPIN, LEJEUNE, LEFOURCADE et GAUTIER : 1959).

Les années 1960 et 1961 devaient être, elles aussi, très fécondes. On isole à cette époque les syndromes trisomiques 13 (PATAU K., SMITH D.W., THERMAN E., INHORN S.L., et MAGNER H.P.) et 18 (EDWARDS H., HARNDEN D.G., CAMERON H., GROSSE V.M., et WOLFF O.H.), de nombreuses aberrations numériques gonosomiques, de nombreux exemples

de translocations, de délétions (18 p - ; 18 q - ; 5 p - ; 4 p -) etc...

Dans les syndromes de ce type, le diagnostic est le plus souvent fait, ou du moins fortement suspecté, sur des arguments cliniques. Mais, parfois, le syndrome malformatif ne fait pas partie d'un tableau clinique défini et c'est le caryotype qui apporte la clé diagnostique. A partir de 1970, les nouvelles techniques de marquage chromosomique (bandes Q, C puis R, G et T en particulier) permettent une description détaillée de l'anomalie constatée et autorisent parfois une certitude absolue quant à la nature du segment chromosomique anormal.

Dans ce travail, nous rapportons le cas d'une petite fille, Isabelle D., présentant des malformations diverses et un retard mental, et dont l'analyse du caryotype a permis de constater une anomalie chromosomique inhabituelle : apparition d'un chromosome : 22 p +.

Nous allons essayer de confronter les données cliniques et cytogénétiques et d'en tirer, si possible, des conclusions.

oOo

OBSERVATION

Isabelle D. est née le 17 août 1971, au huitième mois d'une grossesse mouvementée sur sa fin (menaces d'expulsion à plusieurs reprises). La rupture des membranes s'effectue prématurément, à domicile, le 16 août et le liquide amniotique présente une odeur forte. L'accouchement se déroule normalement (présentation céphalique), mais l'enfant ne crie pas immédiatement : il est nécessaire de désobstruer les voies aériennes supérieures.

Le soir même, l'enfant est adressée dans le service du Professeur MARTIN pour prématurité et trémulations importantes des membres.

Le poids à la naissance est de 2 135 g, la taille de 46 cm, le périmètre crânien de 31 cm.

Le placenta pèse 670 g (l'examen anatomo-pathologique révèlera une certaine immaturité mais sans signe histopathologique particulier).

On constate, chez la petite Isabelle, un bec de lièvre bilatéral complet, avec division palatine et protusion du tubercule médian. Mais il n'existe pas d'autre malformation évidente (en particulier pas d'imperforation anale, pas d'ambiguité sexuelle, pas d'anomalie cardia-

que perçue à l'auscultation, pas d'angiome ni d'autre malformation vasculaire cutanée, aucune anomalie des doigts et des membres).

La palpation abdominale révèle une hépatomégalie. La rate est normale. Lors de l'examen neurologique, le tonus est considéré comme normal, mais de nombreuses trémulations sont constatées au niveau des membres. Des examens biologiques sont alors demandés. A l'âge de 4 heures, nous notons :

- hématocrite : 53 %
- numération globules rouges : 5 700 000/mm3
  globules blancs : 12 400/mm3
- protides sanguins : 12,4 mEq/l
- IgM : 11 mg %
- taux de prothrombine : 52 %
- calcémie : 89 mg/l
- glycémie : nulle.

Cette hypoglycémie est immédiatement traitée par injection de sérum glucosé hypertonique, puis par perfusion de sérum isotonique. Elle évoluera assez rapidement vers des chiffres plus normaux. (A l'âge de 12 heures : 2 g/l ; à 48 heures : 0,54 g/l ; à 4 jours : 0,36 g/l).

Nous pouvons nous demander quel est le rôle exact joué par cette hypoglycémie dans le retard psychomoteur qui apparaîtra bientôt évident.

Du fait de l'infection antenatale, une hémoculture est demandée : elle se révèle négative.

Le test de lyse des toxoplasmes est légèrement positif au 1/10 soit 0,2 UI.

A l'âge de 12 heures :

- hématocrite : 46 %
- hémoglobine : 16,2 g/100 cm3 de sang
- numération : globules rouges : 4 860 000/mm3
  globules blancs : 20 500/mm3
- formule : polynucléaires
  neutrophiles : 79 %
  eosinophiles : 1 %
  basophiles : 0 %

  lymphocytes : 14 %
  monocytes : 6 %

Il n'y a pas de thrombopénie apparente.

- bilirubine totale : 41 mg/l
  directe : 3 mg/l
  indirecte : 38 mg/l

- calcémie : 90 mg/l

- (la glycémie est alors à 2 g/l).

- l'hémoculture demandée à nouveau, se révèle toujours négative.

Le 18 août à 5 h, l'ictère s'extériorise.

A l'âge de 48 heures :

- bilirubine totale : 109 mg/l
  directe 9 mg/l
  indirecte 100 mg/l

- glycémie : 0,54 g/l

- une coproculture est demandée à titre d'examen systématique : elle ne révèle pas de flore pathogène.

A l'âge de 4 jours :

- bilirubine totale : 136 mg/l
  directe : 9 mg/l
  indirecte : 127 mg/l

Il est à noter que le dosage de la phényl-alaninémie est normal. Le test de GUTHRIE sera négatif.

L'ictère se prolonge quelques jours. Puis, malgré l'existence du bec de lièvre et de la division palatine, la succion devient assez rapidement satisfaisante et l'enfant se développe bien avec du lait Prodiéton. Le 14 septembre 1971, jour de sa sortie de l'hôpital, l'enfant pèse 2 kg 600.

Renseignements sur la Famille

- père : 24 ans, agriculteur
- mère : 24 ans, sans profession. Cette dernière a présenté une fausse couche de trois mois en novembre 1970. Elle a fait un séjour en

maison de repos avant son mariage et la naissance d'Isabelle a entraîné un nouvel épisode dépressif nécessitant une deuxième hospitalisation.

- il n'y a pas de consanguinité
- on ne note pas de malformation dans la famille, si ce n'est chez une cousine éloignée, trisomique 21, qui n'a pas été caryotypée, à notre connaissance.

La petite Isabelle est hospitalisé à la fin de l'année 1971 dans le Service du Professeur LE TAC pour y être opérée de son bec de lièvre. A cette occasion, l'examen clinique révèle :

- un poids de 4 kg 600 (-3 D S)
- une taille de 58,5 cm (-1,3 D S)
- un périmètre crânien de 38,5 cm (-1,7 D S) (d'après les tables proposées par le C E C D E : Centre d'Etudes sur la Croissance et le Développement de l'Enfant Paris : 1953 - 1962).

Isabelle est alors âgée de 4 mois ; si sa taille

n'est pas très éloignée de la normale, il existe un retard pondéral et une microcéphalie discrète.

L'enfant est opérée de son bec de lièvre bilatéral total. Le Docteur SAINT-SUPERY pratique la cure du côté droit le 13 décembre 1971. Les suites opératoires sont bonnes.

Le 18 février 1972, le Docteur SAINT-SUPERY intervient sur le côté gauche. Malgré quelques difficultés pour assurer la fermeture antérieure du voile et une tension considérable sur la lèvre, le résultat est considéré comme bon.

Enfin, l'enfant est opérée de sa division palatine, le 19 février 1973. Les suites opératoires sont simples.

Le 1er juin 1973, lors d'une consultation, le résultat d'ensemble se révèle excellent.

Parallèlement, Isabelle est suivie dans le Service de Stomatologie de l'Hôpital des Enfants, par Mademoiselle le Docteur BAUME qui propose un appareillage dès le 28 décembre 1971. Celui-ci est bien supporté, il permet le rattrapage de la déformation tranversale et la

Isabelle D. à l'âge de 4 mois.

correction jusqu'à un certain degré de la protusion du tubercule médian. Actuellement, l'évolution des molaires et canines lactéales supérieures se fait en bonne position.

En juin 1973, l'enfant est adressée dans le Service du Professeur VERGER, car elle présente un retard mental alors évident. Différents examens sont pratiqués de manière à dresser un bilan de ce syndrome malformatif et à établir un diagnostic.

EXAMEN CLINIQUE

- Développement staturo-pondéral : poids : 10 kg ; taille : 80 cm ; périmètre crânien : 49,3 cm, ceci à l'âge de 22 mois. Ces chiffres peuvent être considérés comme normaux.

- *Extrémité céphalique* : nous retiendrons :

  - un bec de lièvre bilatéral complet avec division palatine, maintenant opéré ;

  - une racine du nez aplatie, et des orifices

narinaires élargis ;

- les oreilles sont implantées bas ;

- il existe un hypertélorisme discret (écart intercaronculaire : 3 cm ; fentes palpébrales : 2,5 cm) la vision semble normale. Le fond d'oeil est normal.

- *Appareil Cardio-Vasculaire* :

Il n'a pas été constaté d'anomalie grave ; il existe cependant un léger souffle systolique entendu dans la région mésocardiaque avec un éclat du deuxième bruit. Mais ce souffle n'est pas constant ; la tension artérielle est normale ; la radiographie de la cage thoracique et l'électrocardiogramme ne révèlent aucune anomalie caractérisée (L'arc inférieur gauche du coeur est un peu globuleux, mais il n'y a pas d'augmentation globale du diamètre cardiaque). L'enfant n'a pas subi d'exploration hémodynamique ni d'angiocardiographie.

- *Appareil Respiratoire* :

L'examen clinique est normal.

Sur les radiographies, les opacités hilaires et périhilaires sont accentuées, vraisemblablement par hypervascularisation pulmonaire.

- *Appareil Génito-Urinaire* :

L'urographie intra-veineuse révèle une épreuve fonctionnelle normale. Sur le plan morphologique, à droite, il existe une lobulation de type foetal. A gauche, le bassinet est légèrement dilaté et ne se vide pas bien en position debout. Il existe peut-être une légère sténose de la jonction pyelo-urétérale. Il y a également une petite anomalie de rotation de ce rein selon l'axe vertical.

Lors de la cystographie de réplétion, la morphologie vésicale est normale. Il apparaît en fin de réplétion un reflux vésico-urétéral gauche. (L'implantation de l'uretère dans la vessie se fait selon un angle aigu). On note, sur le cliché en oblique, la superposition de l'uretère et du vagin opacifié.

A l'urethrocystographie mictionnelle : le reflux vésico-urétéral persiste, mais n'apparaît pas actif. Le vagin est opacifié.

- *Système Nerveux* :

Il existe un handicap psycho-moteur sévère : Q D inférieur à 0,50 (Docteur FAUSSIER).

L'électroencéphalogramme montre que, sur un fond de tracé instable, un peu lent, il existe des tendances irritatives paroxystiques.

- *Squelette* :

Il n'y a pas de malformation cliniquement évidente. Les radiographies du poignet montrent un âge osseux normal. Il existe une hypominéralisation discrète, surtout visible au niveau des os longs des membres. Les corticales apparaissent minces. On note sur le cliché du bassin une coxa-valga bilatérale.

- *Appareil Digestif et Appareil Spléno-Ganglionnaire* :

Aucune anomalie n'est décelée cliniquement.

EXAMENS BIOLOGIQUES

- *Sang* :

Electrolytes

Chlore	: 104)	
Sodium	: 139)	m E q/l
Potassium	: 4,5)	
Calcium	:	100 mg/l
Phosphore	:	41 mg/l
Phosphatases	:	39 U King

Eléments azotés

Protides	:	14,2 m E q/l
Urée	:	0,23 g/l

Glycémie : 0,45 g/l

Numération globulaire :

hématies	:	4 130 000 /mm3
globules blancs	:	17 300 /mm3

Formule : Polynucléaires

neutrophiles	:	67 %
eosinophiles	:	1 %

basophiles : 0 %

Lymphocytes 30 %

Monocytes 2 %

(Il est à noter que cette N F a été faite le 5/7/1973 ; or, Isabelle présentait une otite gauche à ce moment-là, otite ayant nécessité une paracentèse du tympan gauche).

Sur lame, les plaquettes sont de morphologie, d'agglomérabilité et d'abondance apparemment normales.

Hémoglobine : 7,5 g/100 ml. Il existe donc une hypochromie assez sévère.

Hémoglobine

- électrophorèse à pH 9,2 : Hb A
- dosage de la fraction Hb A_2 : normal
- dosage de la fraction alcalino résistante

(Hb F) inférieure à 1 % donc : hémoglobine normale.

Fer sérique : 34γ/ 100 cm3

Chromatographie unidimensionnelle des acides aminés du sérum sur couche mince : normale.

Immunoglobulines Ig G : 500 mg %
Ig A : 58 mg %
Ig M : 38 mg %

Les projections nucléaires des polynucléaires neutrophiles n'ont pas été étudiées.

- *Urines* :

Albumine aux alentours de 0,42 g/l
Glucose : 0
Acétone : variant de 0 à ++
Urée : variant de 13 g/l à 20,5 g/l
Calciurie : 100 mg/l } quantité d'urines
Phosphaturie : 2,40 g/l } émise en 24 H 150 CC
Recherche de l'Acide Phenylpyruvique : négative
Electrophorèse des acides aminés urinaires :
- Ac. Aspartique : 1,6 %
- Ac. Glutamique : 5,5 %
- Ac. α A. Adipique : 4,4 %
- Neutres : 54,6 %
- Ac. β A.I. Butyrique : 7,1 %
- Ac. γ A. Butyrique : 4,4 %
- Basiques : 22,4 %

Dosage global des acides aminés urinaires : 420 mg % soit 3,3 mg/kg/24 h. Donc amino-acidurie normale.

Examen cytobactériologique : le 27/6/1973
- Aspect macroscopique : trouble
- Cristaux d'oxalate : rares
  d'urates : nombreux
- Cellules épithéliales rares
- Pas de germe à l'examen direct.

Examen cytobactériologique : le 4/7/1973
- Aspect macroscopique : clair
- Cellules épithéliales : rares
- Pas de germe à l'examen direct.

Nous nous trouvons donc devant une fillette, née avant terme, présentant un bec de lièvre bilatéral complet avec division palatine, ayant extériorisé un ictère néonatal assez intense. La glycémie à la naissance était nulle.

A l'heure actuelle, nous notons surtout un hypertélorisme discret, une implantation un peu basse des oreilles, des anomalies minimes de l'appareil urinaire, un important retard psychomoteur . Sur le plan biologique,

nous retenons une hypochromie sévère, une protéinurie légère, une acétonurie discrète et variable.

Il devenait, dès lors, nécessaire d'orienter les investigations vers une anomalie chromosomique. Tout d'abord une analyse des groupes sanguins de l'enfant et des parents confirme la filiation.

- père : O, CE, Dee, MN^{--}_{ss}, P1, kk, Kp (a - b+), Lu (a - b+), Fy (a+ b-), JK (a+ b-), Wg (a-)

- mère : O, CE, Dee, MNS^{-}_{s}, P1, kk, Kp (a- b+), Lu (a+ b+), Fy (a+ b-), JK (a+ b-), Xg (a-)

- enfant : O, CE, Dee, N^{--}_{ss}, P1, kk, Kp (a- b+), Lu (a+ b+), Fy (a+ b-), JK (a+ b-), Xg (a-).

Une analyse des enzymes érythrocytaires est pratiquée dans le service de Monsieur le Professeur BOIVIN (Centre de Recherche sur les enzymopathies - Hôpital Beaujon- Clichy).

Sur les 18 enzymes examinées, aucune anomalie

n'est trouvée (le lecteur trouvera le détail de ce bilan dans le tableau 1).

Etudes des dermatoglyphes : (Docteur F. SERVILLE).

- *mains* : l'aspect des dermatoglyphes est rapporté dans le tableau II, complété par un schéma.
  Retenons en particulier : la présence d'arches sur huit doigts, et la position en t" du triradius axial, qui se termine néanmoins en 13.

- *pieds* : l'étude des dermatoglyphes plantaires est difficile. Cependant des arches sont retrouvées sur neuf orteils.

Analyse cytogénétique de l'enfant :

- *Test de BARR* : positif dans 24 % des cellules de la muqueuse jugale.

TABLEAU 1

Enzymes Erythrocytaires	Dosage	Taux normal
- Héxokinase	11,6 u	11 ± 2
- Phosphohéxose isomérase	1034 u	738 ± 128
- Phosphofructokinase	301 u	246 ± 62
- Aldolase	25 u	23 ± 6
- Triose phosphate isomérase	39227 u	31900 ± 7000
- Glycéraldéhyde - 3 - phosphate deshydrogénase	3234 u	2540 ± 475
- 2 - 3 diphosphoglycérate mutase	21 u	30 ± 5,5
- 3 phosphoglycérate kinase	4490 u	3300 ± 426
- 3 phosphoglycérate mutase	725 u	580 ± 160
- Enolase	471 u	343 ± 64
- Pyruvate kinase	205 u	121 ± 20
- Glucose - 6 - phosphate deshydrogénase	164 u	140 ± 18
- 6 phosphogluconate deshydrogénase	125 u	81 ± 19
- Glutathion réductase	106 u	78 ± 16
- Glutathion péroxydase	333 u	503 ± 56
- Adénylate kinase	4947 u	6000 u
- Glutathion réduit	73 mg%	60mg% ± 10mg%
- Glutathion réduit après 2 h d'incubation en présence d'APH	73 mg%	

SCHEMA n° 1

ISABELLE D.

- DERMATOGLYPHES -

Isabelle D.
Caryotype non dénaturé

CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE
Laboratoire de Cytogénétique

- *Caryotype* : (Laboratoire de cytogénétique du Centre de Transfusion sanguine de Bordeaux et Laboratoire de cytogénétique de la Clinique Médicale Propédeutique).

Microméthode de culture des lymphocytes du sang périphérique, selon la technique de LEJEUNE.

Les 30 mitoses étudiées présentent une anomalie homogène : 46, XX, Gp +. La taille du bras court du chromosome G en cause atteint le double de celle de son bras long.

Surtout, il existe un aspect évoquant une constriction secondaire dans la zone juxta centromérique de ce segment p +.

Le caryotype est alors étudié après dénaturation ménagée par la chaleur à 87° selon la technique de DUTRILLAUX et LEJEUNE (28).

Le segment supplémentaire p + est accroché à la zone centromérique d'un chromosome 22. Il comprend, à partir du centromère :

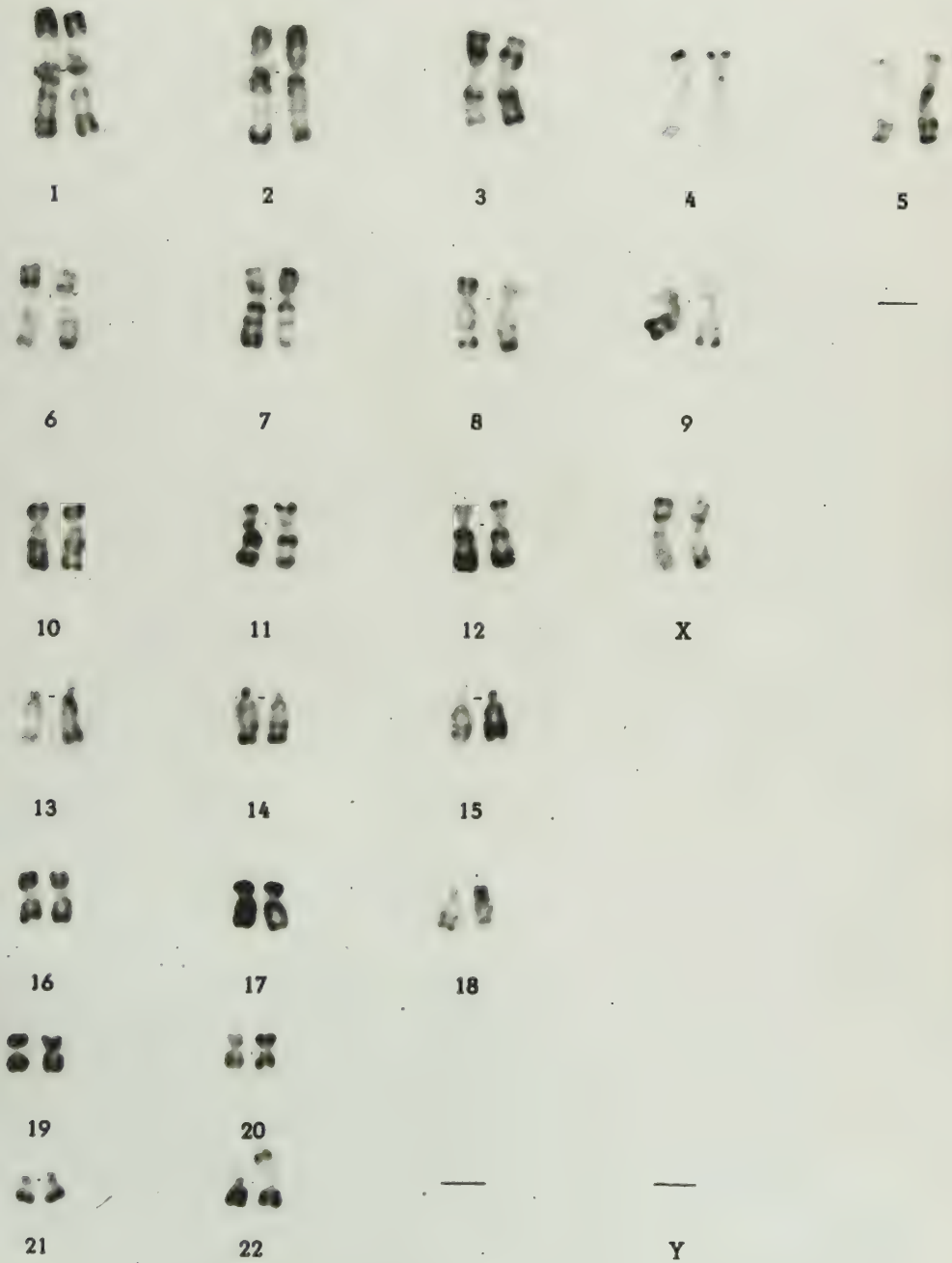
- une zone très pâle, représentant environ la moitié du dit segment
- une petite boule noire
- une zone claire
- une zone très foncée, télomérique, représentant environ le quart du segment p +.

Isabelle D.

Caryotype dénaturé par la chaleur.

Prénom ... Isabelle
Age.....
Date de l'examen .....

CLINIQUE MÉDICALE PROPÉDEUTIQUE
Laboratoire de Cytogénétique



Etude des dermatoglyphes des parents :

Ceux-ci se révèlent normaux. Les résultats sont présentés dans le même tableau que celui de la proposante.

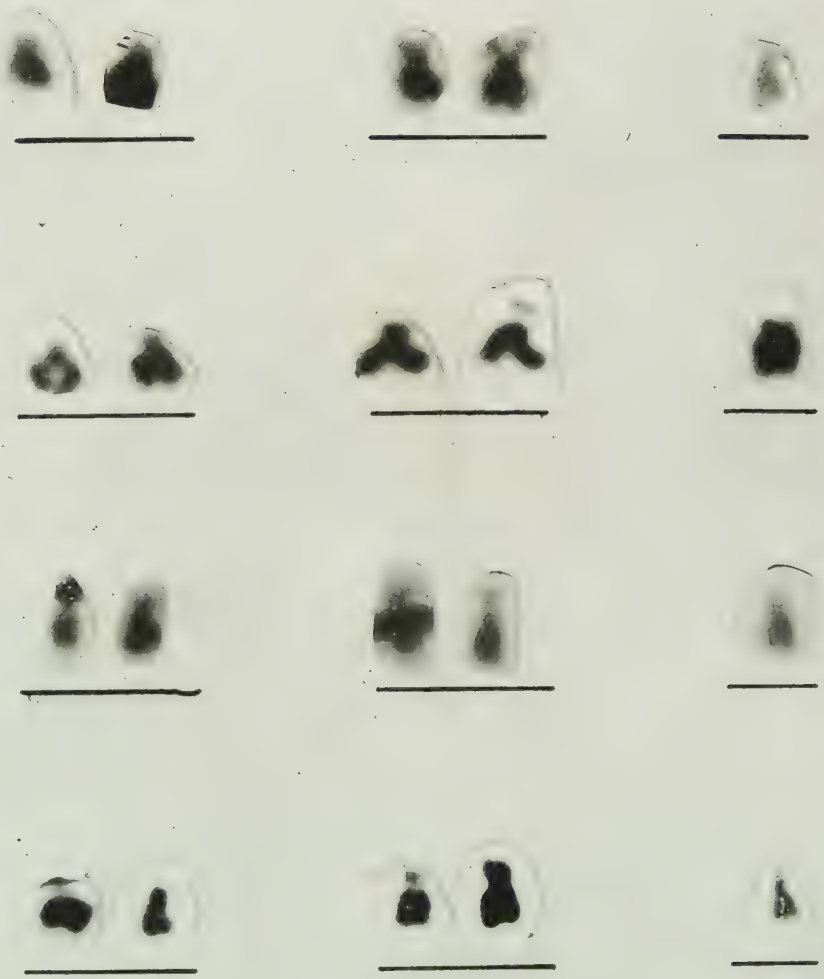
Caryotype des parents :

- chez la mère, aucune anomalie n'est constatée
- chez le père, nous avons trouvé un nombre important de mitoses présentant un chromosome n° 22 satellisé.

oOo

Caryotype du Père

Montage montrant les chromosomes G. et Y de 4 mitoses (le 4ème mitose a été étudiée par dénaturation ménagée à la chaleur. Le chromosome n° 22 est satellisé).


21
22
Y

DISCUSSION

Nous disposons de trois sortes de données :

- *Données Cliniques* :

Si le syndrome malformatif présenté par Isabelle ne permet pas d'envisager d'emblée un diagnostic précis, l'absence de certains signes nous autorise à écarter quelques syndromes particuliers. (Nous pensons, par exemple, aux aberrations numériques gonosomiques, ou aux trisomies 21).

- *Données cytogénétiques* :

Il s'agit d'une trisomie partielle avec translocation du matériel chromosomique excédentaire sur le bras court d'un chromosome n° 22. (La formule chromosomique restant à 46 chromosomes).

Cette aberration est apparue "de novo" puisque le caryotype des parents est normal. (En particulier, il n'y a pas de translocation balancée).

Cependant, nous avons noté chez le père un chromosome n° 22 porteur de satellites. A l'heure actuelle,

ces derniers sont considérés comme des variantes du caryotype normal et non comme des anomalies (FRANCOIS, BERGER, SARAUX : 1972) (1).Selon LUBS et RUDDLE (1970) (85), la fréquence des satellites géants dans la population générale serait de l'ordre de 3,1 % pour les chromosomes du groupe D et de 2,5 % pour ceux du groupe G, (d'après une enquête portant sur 2 444 nouveaux-nés).

L'apparition des satellites dépend (HAMERTON : 1971) (2) de l'individu, du stade de la mitose et de la technique utilisée.

- Le segment chromosomique excédentaire est assez bien défini morphologiquement.

Si nous admettons un mécanisme simple, ce segment ne peut correspondre, en définitive, qu'à certains chromosomes (il suffit, pour s'en rendre compte, d'étudier les "Planches descriptives des chromosomes humains" établies en 1973 par M. PRIEUR, B. DUTRILLAUX et J. LEJEUNE, (96).

- *Les Observations de Trisomie déjà publiées* :

Comparées à la nôtre, elles nous permettent

par un raisonnement analogique, de mieux cerner le diagnostic :

Nous avons retenu essentiellement les observations de trisomies partielles :

- prouvées par les techniques modernes de marquage des chromosomes,

- ou pour lesquelles le diagnostic de trisomie partielle s'impose : par exemple, les fratries où, à partir d'un parent porteur d'une translocation équilibrée, naissent des enfants atteints de déletion chromosomique (monosomie partielle) présentant un syndrome si caractéristique que le diagnostic se fait cliniquement, et d'autres enfants, porteurs de matériel chromosomique excédentaire, pour lesquels seul un diagnostic de trisomie partielle peut être envisagé. (Un très bon exemple nous est fourni par la maladie du cri du chat et sa réciproque).

Bien sûr, nous n'avons pas négligé les observations plus anciennes. Bien que le diagnostic proposé ne soit pas irréfutable dans la plupart des cas, leur nombre important permet de leur accorder une certaine valeur statistique. C'est pourquoi, nous avons essayé de faire une bibliographie exhaustive des trisomies partielles.

Nous passerons en revue chaque chromosome, en nous contentant de citer les observations qui, soit pour des raisons de metrique, soit pour des raisons de symptomatologie clinique, ne présentent pas de concordance nette avec notre cas.

Nous terminerons par le chromosome n° 13 qui nous paraît le plus intéressant à tous les points de vue.

GROUPE A

- Chromosome n° 1

Nous avons retrouvé les observations de HOLZER (1972) (58), KUSCHNICK (1963) (71), LOBITZ (1972) (82).

- Chromosome n° 2

A notre connaissance, deux observations de trisomie partielle pour ce chromosome ont été publiées : par LEE et Coll. (1964) (74) et par SUMMITT (1966) (109).

- *Chromosome n° 3*

Nous pouvons citer les cas de AARSKOG (1969) (4) et de RETHORE (1972) (99).

GROUPE B

- *Trisomie pour le bras court du 4* :

Si l'on s'en tient à la morphologie du chromosome, cette hypothèse peut être séduisante. Mais les malformations rencontrées dans ces cas là, ne correspondent pas à celles de notre petite malade.

En 1964, GUSTAVSON (45) puis BOOK et Coll. (10) estiment se trouver en présence d'une trisomie 4p.

Plus récemment SCHINZEL A. et SCHMID W. (1972) (105) ainsi que GOUW et Coll. (1972) (38) publient deux observations pour lesquelles la trisomie est prouvée par une méthode moderne de marquage et par l'existence, chez l'un des parents, d'une translocation balancée.

- *Trisomie par le bras court d'un 5* :

LEJEUNE et Coll. (1965) (78) puis LAURENT et Coll. (1966) (73) ont rapporté des cas de trisomie 5p : ceux-ci peuvent être rapprochés des cas présentés par de CAPOA en 1967 (16) puis par NOEL et Coll. en 1968 (95).

- *Trisomie pour le bras long d'un 4* :

Un cas est rapporté par TISCHLER et Coll. en 1968 (116). Il s'agirait en fait d'une trisomie 18 partielle. Citons également le cas de SURANA et CONEN (1972) (110).

- *Trisomie pour le bras long d'un 5* :

Diagnostic proposé par SHAW et Coll. (1965) (106) chez un polymalformé puis par KWIGHT et Coll. (1971) (72) à propos d'un cas complexe d'aneusomie de recombinaison. Signalons un cas de chromosome B anormalement long (HSU : 1967) (60).

GROUPE C

- *Trisomie pour le bras court d'un C* :

En 1962, a lieu la première publication par EDWARDS et Coll. de deux cas probables de trisomie Cp (30).

Depuis, de nombreuses observations ont été rapportées : GRAY et Coll. (1966) (40), LEJEUNE et Coll. (1966) (79), de GROUCHY et Coll. (1967) (43), LORD et Coll. (1967) (83), INSLEY et Coll. (1968) (63) ; BUTLER et Coll. (1969) (14), DEMINATTI et Coll. (26) (1969), HALL et SVENNINGSEN (1969) (50), LOZZIO et KATTINE (1969) (84), CANTU (1971) (15), HAEFFLER (1970) (48).

En 1970, RETHORE et Coll. (98) individualisent la "trisomie 9p".

Nous pouvons également mentionner les observations de HOEHN et Coll. (1971) (56), ROTT et Coll. (1971) (102), EBBIN et Coll. (1973) (29).

Une trisomie 7p est décrite par CASPERSSON en 1971 (19) qui reprend une observation d'ERIKSSON (1968) (31).

Si nous reprenons les arguments cytogénétiques, seuls les bras courts du chromosome n° 11 pourraient retenir notre attention. Mais la correspondance morphologique nous paraît bien imparfaite et aucune donnée clinique ne vient soutenir cette hypothèse.

- *Trisomie partielle pour le bras long d'un C* :

Nous pouvons citer les observations de RHODE et CATE (1964) (100), LINDSTEN et Coll. (1965) (81), de GROUCHY et CANET (1965) (41), GRAY et Coll. (40) (1966), PUNNETT (1966) (97), de GROUCHY et Coll. (1967) (42), BUHLER (1967) (12), MIKELSAAR (1967) (87), JENSEN (1967) (68), MIKKELSEN (1968) (88), THORBURN (1969) (115).

CARPENTIER, en 1972 (17) reprend l'étude d'une trisomie partielle déjà publiée en 1968 par LEJEUNE et Coll. (74). Il s'agit d'une trisomie partielle pour le bras long d'un 7.

En 1972, TUSQUES et Coll. (117) décrivent une trisomie partielle 11 q.

ALFI et Coll. en 1973 (5) exposent une trisomie pour le bras long du chromosome 7. En 1972, LEJEUNE et Coll. rapportent un cas de trisomie 8 q (77).

Nous ne pouvons laisser de côté le cadre des trisomies Cq sans insister sur le chromosome n° 9.

D'abord, sur le caryotype non dénaturé de notre petite malade, le chromosome Gp+ présente, dans sa région juxtacentromérique un aspect très évocateur de la constriction secondaire du bras long du 9. Mais cette constriction secondaire est loin d'être aussi nette sur les deux chromosomes 9 de la fillette (ainsi que sur ceux des parents, d'ailleurs).

Sur le caryotype dénaturé par la chaleur, la boule noire la plus proche du centromère, sur le segment p + est un peu trop petite pour correspondre exactement à la partie distale d'un bras long d'un n° 9. Pourtant, nous pourrions imaginer une double cassure : les régions q 11 23 et q 3 1234 seraient conservées, alors que la région q 212 serait perdue (cf. schéma n° 2).

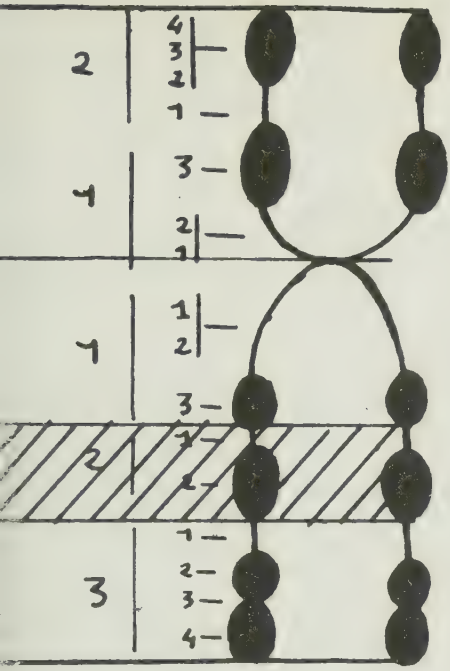
Il se produirait également une cassure dans la région juxtacentromérique du bras long, et c'est par là que ce fragment remanié viendrait se coller au chromosome n° 22.

Métriquement, cette hypothèse n'est pas absolument parfaite et fait appel à un mécanisme complexe.

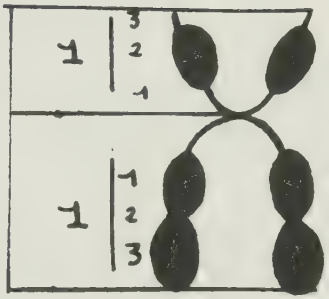
SCHEMA N° 2 : Trisomie partielle 9 q

Il se produit une double cassure : la région 9 q 212 est perdue. Le fragment ainsi remanié vient se coller au centromère du chromosome 22.

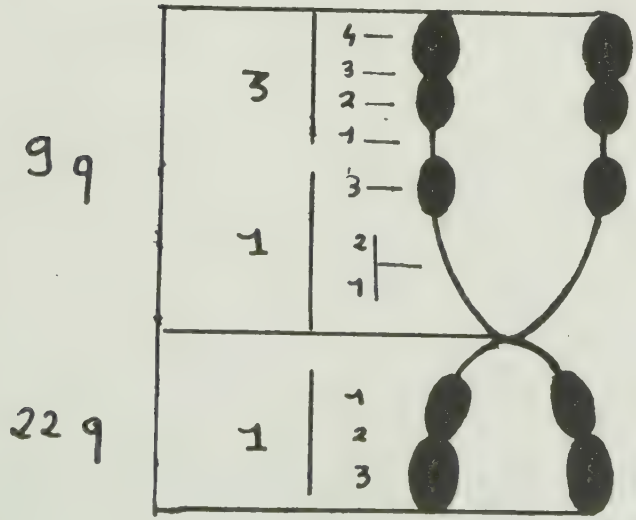
SCHEMA n° 2



Chromosome n° 9



Chromosome n° 22



Chromosome 22 p+

Par ailleurs, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de trisomie 9 q.

Nous ne disposons que d'une observation de trisomie 9 complète (FEINGOLD et ATKINS : 1973 (32), et d'un cas de trisomie 9 en mosaïque (HASLAM : 1973 (51). Les multiples anomalies congénitales présentées par les deux malades ne correspondent pas à celles d'Isabelle.

Enfin, nous pouvons éliminer d'emblée, pensons-nous, une trisomie partielle du chromosome X.

GROUPE D

- *Chromosome 13* : nous l'étudierons en dernier.

- *Chromosomes 14 et 15*

Nous ne citons que les observations de SHORT et Coll. (1972) (107), MURKEN et Coll. (1970) (91), ALLERDICE et Coll. (1971) (6).

GROUPE E

- Chromosome 16

En 1971, A. TAYLOR (113) publie l'observation d'un nouveau-né qui serait trisomique 16. Le caryotype n'a pas été étudié par les techniques modernes de marquage. L'auteur estime que le chromosome submétacentrique supplémentaire ressemble à un chromosome 16 par sa taille, la position de son centromère et la situation de la constriction secondaire sur son bras long.

Le nouveau-né, hypotrophique, microcéphalique, présentait un hypertelorisme, un bec de lièvre bilatéral avec fissure palatine. L'implantation des oreilles était basse. L'étude des dermatoglyphes révélait la présence d'arches sur les dix doigts.

Il y a donc une ressemblance certaine avec notre petite malade.

Un cas semblable aurait été rapporté par VAN WIJCK et Coll. en 1961 (121) : ces auteurs pensaient à une trisomie 18, mais A. TAYLOR estime, d'après le caryotype publié, que le chromosome supplémentaire pourrait être un n° 16.

Cependant, en l'absence de marquage, rien ne permet de penser que l'hypothèse de l'auteur soit exacte. Et même nous pourrions nous demander si l'observation de A. TAYLOR ne concerne pas en réalité une trisomie 13 partielle consécutive par exemple à une inversion pericentrique de ce chromosome.

- *Chromosome 17*

Nous n'avons pas trouvé d'observation analysée par les techniques modernes de marquage.

- *Chromosome 18*

L'hypothèse d'une trisomie 18 partielle chez notre malade, ne nous séduit guère.

Bien sûr, en sa faveur, il y a la grande fréquence des arches au niveau des doigts, mais les formations de ce genre ont été signalées dans d'autres trisomies (en particulier les trisomies Cp de RETHORE en 1970, LEJEUNE en 1966).

Sur le plan clinique, le bec de lièvre n'est signalé que très sporadiquement dans la trisomie 18. Sur le plan morphologique, la bande sombre 18 q 23 est beaucoup moins marquée que la zone telomérique de notre segment

chromosomique et la région 18 q 21 l'est davantage que la très petite boule noire juxtacentromérique de ce même segment.

Enfin, parmi les nombreuses observations de trisomie 18 partielles, rencontrées dans la littérature, aucune ne nous a vraiment rappelé le cas d'Isabelle.

Citons tout de même les observations de CRAWFURD et Coll. (1961) (24), VANWIJCK et Coll. (1961) (121), BRODIE et Coll. (1962) (11), FROLAND et Coll. (1963) (33), HECHT (1963) (53), GAGNON et Coll. (1963) (34), LIKAWA et Coll. (1963) (80), UCHIDA et Coll. (1964) (118), GUSTAVSON et Coll. (1964) (44), RHODE et Coll. (1964) (101), MILLER et Coll. (1965) (89), TAFT et Coll. (1965) (111), TAMBURRO et Coll. (1966) (112), HULTEN et Coll. (1966) (59), ISHMAEL et Coll. (1968) (65), HEIMANN et Coll. (1968) (54), JACOBSEN et MIKKELSEN (1968) (67), MUKKERJEE et Coll. (1968) (92), LEJEUNE et Coll. (1970) (76), BARTALOS et Coll. (1969) (7), CHESLER (1970) (21), SALVIOLI (1970) (103), GLEISSNER et Coll. (1970) (37).

GROUPE F

Le diagnostic de trisomie F reste exceptionnel.

On retient en général les cas de CIVANTOS (1961) (22), MOSONYI (1966) (90), CARREL et Coll. (1971) (18). Dans cette dernière observation il s'agirait d'une trisomie F partielle.

KRMPOTIC en 1971 suppose avoir observé une trisomie 20 (69).

GROUPE G

La trisomie 21 peut être écartée d'emblée, même partielle (cas de HALL (49), DENT (27), ILBERY (62), HENET (55). Elle détermine, chez les sujets affectés, un facies tellement typique "qu'il suffit d'avoir vu l'un deux, pour ne plus risquer de les méconnaître" (TURPIN) (3).

Le chromosome 22 ne nous semble pas pouvoir convenir non plus : le problème de la trisomie 22 a été analysé en 1971 par HSU et Coll. (61).

Parallèlement a été décrit le syndrome de l'oeil de chat, associé à un chromosome surnuméraire plus petit qu'un chromosome G : SCHACHENMANN et Coll. (1965) (104),

BEYER et Coll. (8), THOMAS et Coll. (114) NOEL et QUACK (1970) (94), FRYNS et Coll. (1972) (34).

BUHLER et Coll. en 1972 (13) ont observé un cas qui leur a permis de supposer que le syndrome de l'oeil de chat pourrait être une trisomie 22 partielle.

Enfin, rien n'oriente notre diagnostic vers un chromosome Y supplémentaire, partiellement deleté.

- *Chromosome n° 13*

Chez notre malade nous trouvons un bec de lièvre bilatéral complet avec division palatine, un hypertélorisme discret, une implantation un peu basse des oreilles, des anomalies minimes de l'appareil urinaire, un important retard psychomoteur : manifestations habituelles de la trisomie 13.

Par contre, certains signes sont absents : nous nous référons à la description clinique de la trisomie 13 par TURPIN et LEJEUNE (3). Il n'y a ni surdité, ni microphtalmie, ni colobome irien, ni opacité de la cornée ou du cristallin. Il n'existe pas non plus d'angiome plan dans la région frontale ou nasale. Les mains

ou les doigts ne sont pas fléchis. Il n'y a pas de clinodactylie du cinquième doigt. La polydactylie des mains et des pieds, qui est presque de règle dans la trisomie 13, n'est pas retrouvée chez notre malade. Nous ne notons pas de syndactylie. Les ongles ne sont pas en forme de "tuile canal".

Dans notre observation, nous ne notons pas non plus les graves malformations internes (essentiellement cardiaques et rénales) fréquentes chez les trisomiques 13.

Le syndrome dermatoglyphique de la petite Isabelle, n'évoque guère une trisomie 13 : les arches sont nombreuses sur les pulpes digitales et sur les orteils. Cependant, le triradius axial est en position t".

Nous avons retrouvé dans la littérature un nombre assez important de trisomies 13 partielles.

- *Trisomie pour le bras court et la région proximale du bras long* :

Nous avons noté les observations de ZELLWEGER (cas n° 1) (1962) (123), VISLIE (1962) (119), GUSTAVSON (1962) (46), JACOBSEN (1963) (66), ISHAMAEL et LAURENCE (1965) (64), KRUGER (1968) (70), GINSBERG (1968) (36).

- *Trisomies partielles pour le bras long* :

ZELLWEGER (1962) (cas n° 2) (123), DELHANTY et SHAPIRO (1962) (25), STADLER (1964) (108), HAAS et LEWIS (1965) (47), CRAIG et LUZZATI (1967) (23).

- *Quelques observations nous ont paru extrêmement intéressantes, nous allons les détailler* :

YUNIS et HOOK en 1966 (122) ont pu étudier de façon précise deux sujets porteurs de trisomie 13 partielle (analyse du caryotype des malades et des parents par autoradiographie).

Le premier malade, trisomique pour les quatre cinquième distaux du bras long du 13 présente des anomalies assez évocatrices de la trisomie 13. Les auteurs insistent sur le taux d'hémoglobine F élevé à l'âge de 24 mois.

Le deuxième malade, lui, serait trisomique pour le bras court et la partie juxtacentromérique du bras long. Il n'y a pas d'anomalie viscérale majeure. Le taux d'hémoglobine F est normal, mais 30 % des polynucléaires neutrophiles montrent des projections nucléaires anormales.

Les auteurs citent une observation de Mc INTYRE et Coll. (86) : il s'agirait là, d'une trisomie pour le bras court et la région proximale du bras long d'un 13. Le taux d'hémoglobine F est élevé. Les projections nucléaires des neutrophiles sont nombreuses.

YUNIS et HOOK concluent en comparant les trois observations, que le locus contrôlant les projections nucléaires serait situé sur le bras long du 13, très près du centromère et que le locus provoquant une élévation du taux de l'hémoglobine foetale serait également situé sur le bras long, mais un peu plus loin du centromère.

BLOOM et GERALD en 1968 (9) rapportent deux cas de trisomie 13 partielle (étudiés par la thymidine tritiée). Le premier enfant serait trisomique pour le bras court et la région proximale du bras long. Il ne présente pas de grosse malformation. Mais le taux d'Hb F est légèrement augmenté ainsi que le nombre des projections nucléaires.

Le deuxième enfant, présentant des malformations plus importantes, serait un cas plus complexe : les caryotypes du père et de l'enfant sont identiques. Il pourrait s'agir d'une aneusomie de recombinaison. L'enfant

serait trisomique pour la partie distale du chromosome 13 et monosomique pour une partie du chromosome 1.

Les auteurs reprennent l'observation de WALZER et Coll. (1966) (120) et celles de YUNIS et HOOK (122) : leurs conclusions semblent concorder en ce qui concerne l'Hb F et les projections nucléaires. Ils ajoutent que la région chromosomique responsable des malformations graves chez les malades, pourrait être la partie distale du chromosome 13.

HAUSCHTECK et Coll. (1966) (52) présentent deux frères avec retard mental, taille petite, flexion des doigts et légère anomalie du scrotum. Le premier enfant serait trisomique 13 q : né à terme, on note chez lui un ictère néo-natal intense. Parmi ses malformations, nous retenons de multiples hémangiomes capillaires, un hypertélorisme, des anomalies oculaires, une voûte palatine ogivale, des oreilles mal formées, un souffle systolique, une hexadactylie. L'E.C.G. montre une hypertrophie des deux ventricules. Le deuxième enfant serait trisomique pour le bras long du 13 et trisomique pour une partie du chromosome 17.

En 1971, HOEHN et Coll. (57) rapportent un cas de chromosome 13 q + : il s'agirait d'une trisomie

pour une partie du bras long (étude par autoradiographie). L'enfant présente un ictère néo-natal nécessitant une exsanguino-transfusion. Son retard mental est important. On note une microcéphalie discrète, une hypotonie, une polydactylie, un hemangiome capillaire, des oreilles implantées bas et malformées, un palais ogival, une flexion des doigts. Le nombre des projections nucléaires des granulocytes est normal, mais le taux d'Hb F est un peu élevé.

Donc, sur le plan clinique et biologique, la possibilité d'une trisomie partielle 13 q peut parfaitement être envisagée. Rappelons que chez notre malade, le taux d'Hb F est normal (ce qui correspond aux observations de YUNIS et HOOK et à celles de BLOOM et GERALD). Notre petite malade a présenté un ictère néo-natal assez intense. Or, nous avons retrouvé ce phénomène dans les observations de HAUCHTECK et celle de HOEHN. S'agit-il d'une simple coïncidence ?

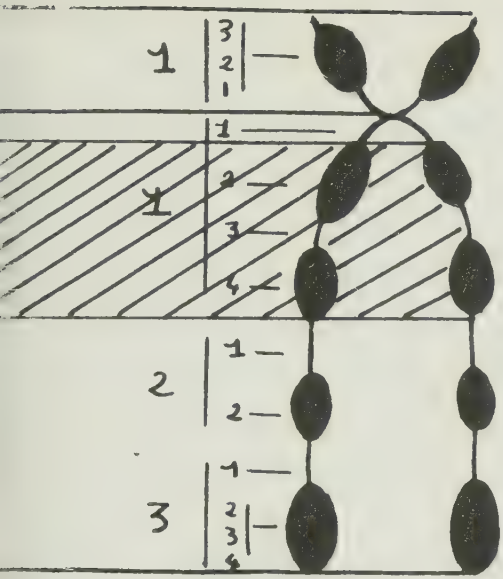
Sur le plan caryotypique : le segment chromosomique excédentaire accroché au chromosome 22 ressemble assez à la partie distale du bras long du 13.

Nous pouvons alors imaginer deux hypothèses :

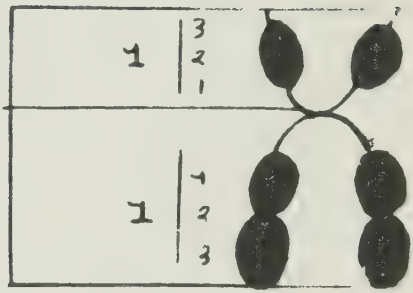
SCHEMA N° 3 : Trisomie partielle 13 q

Là aussi, il y a une double cassure : la région 13 q 1234 est perdue. Le bras long ainsi amputé s'accolle au chromosome 22. Métriquement, cette hypothèse est peu séduisante : elle n'explique pas complètement la grande longueur de la zone claire q 11 et q 21 du segment p +.

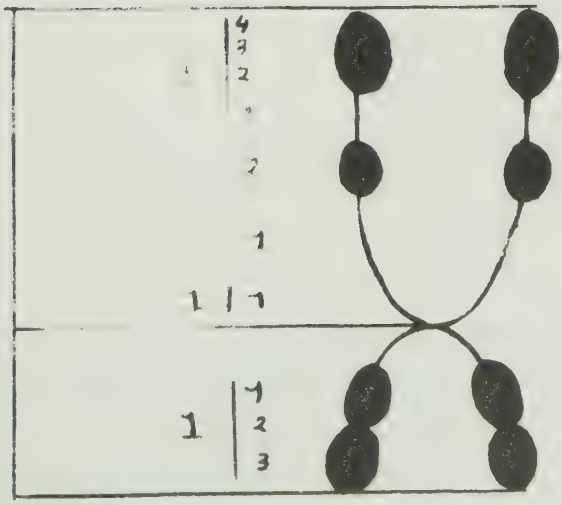
SCHEMA n° 5



Chromosome n° 13



Chromosome n° 22



Chromosome G p +

1° hypothèse (schéma n° 3) :

Il se produirait une double cassure : la région 13 q 1234 serait perdue. Le bras long ainsi remanié viendrait se coller au centromère du chromosome 22. Cependant, la boule noire 13 q 22 nous semble un peu trop marquée. Et métriquement, cette explication n'est pas parfaite.

2° hypothèse :

Elle nous a été suggérée par D.E. MUTTON (93) que nous tenons à remercier tout spécialement.

Le chromosome G p + de la fillette serait en fait un chromosome 22, s +, p +.

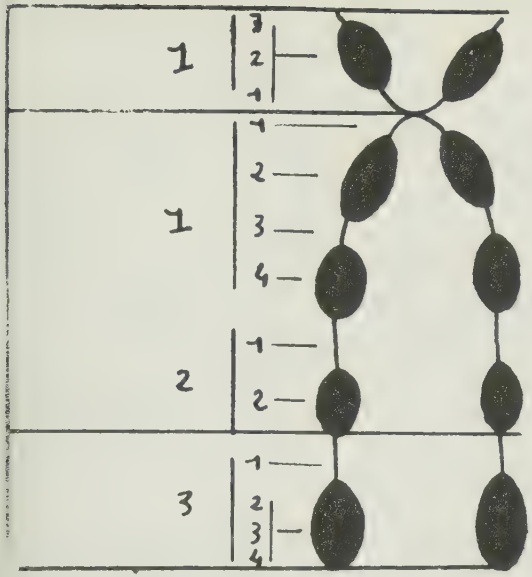
Le satellite serait celui rencontré chez l'un des 22 du père, et correspondrait très bien à la petite boule noire juxtacentromérique du segment anormal. Cela permettrait également d'expliquer l'aspect de constriction secondaire observé entre cette boule noire et le centromère.

Puis, la partie télomérique du 13, c'est-à-dire la région 13 q31234 viendrait compléter le chromosome

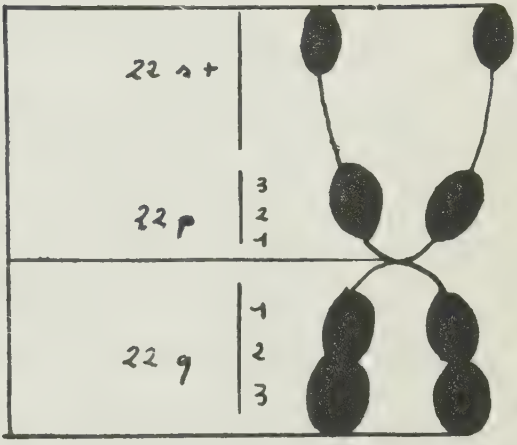
SCHEMA N° 4 : Hypothèse d'un chromosome 22, s +, p +.

La région télomérique 13 q 31234 vient se fixer sur le bras court satellisé du 22 (lui-même ayant subi une fracture dans sa région terminale).

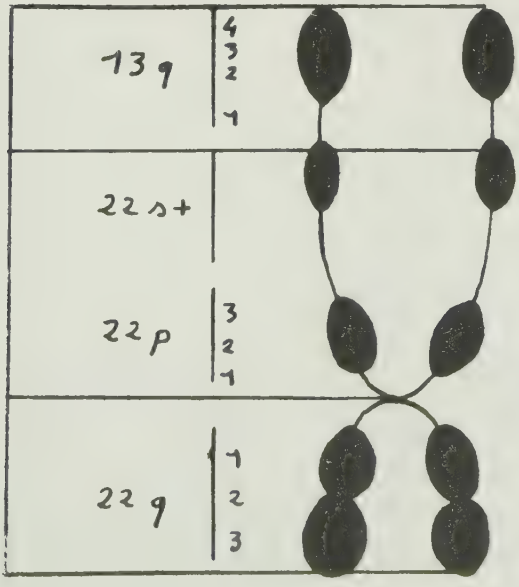
SCHEMA n° 4



chromosome n° 13



chromosome 22 s+



chromosome 22, s+, p+

22, s +, p + (cf : schéma n° 4).

Métriquement, c'est l'hypothèse la plus séduisante, mais il nous faudrait prouver, par la technique de CASPERSSON, (fluorescence) (20), la réalité du segment s +.

Nous nous proposons de pratiquer le plus rapidement possible un nouveau caryotype chez la proposante ainsi que chez son père.

oOo

CONCLUSIONS

Nous rapportons le cas d'un enfant né avant terme, présentant un bec de lièvre bilatéral complet avec division palatine, ayant extériorisé un ictère néo-natal assez intense.

La glycémie à la naissance était nulle. A l'heure actuelle, nous notons surtout un hypertélorisme discret, une implantation un peu basse des oreilles, des anomalies minimes de l'appareil urinaire, un important retard psychomoteur. Sur le plan biologique, nous retenons une hypochromie sévère, une protéinurie modérée, une acetonurie discrète et variable.

L'analyse du caryotype de l'enfant et de ses parents ainsi qu'une revue systématique de la littérature nous amènent à proposer, comme meilleure hypothèse diagnostique, l'apparition chez l'enfant d'un chromosome 22, s+, p+. Le satellite viendrait du père, et le segment p+ correspondrait à la région télomérique du bras long du chromosome 13.

Cependant, jusqu'à ce que nous disposions de plus amples informations (en particulier, étude du caryotype en fluorescence), il nous paraît nécessaire de rester prudent dans l'interprétation de tels caryotypes.

oOo

SERMENT

En présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais ou les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Bon à imprimer
Le Président de Thèse
G. MORETTI

Vu le Président
de l'Université
de BORDEAUX II
H. BRICAUD

Vu le Chancelier des
Universités de BORDEAUX
R. PAULIAN

BIBLIOGRAPHIE

I - OUVRAGES A CARACTERE GENERAL

1 FRANCOIS J., BERGER R., SARAUX H.
Les aberrations chromosomiques en ophtalmologie.
1972 - Masson et Cie Editeurs.

2 HAMERTON J.L.
Human Cytogenetics
Volume I : General Cytogenetics
Volume II : Clinical Cytogenetics.
1971 - Academic Press - New-York and London.

3 TURPIN R., LEJEUNE L.
Les chromosomes humains (caryotype normal et variations pathologiques).
1965 - Gauthier - Villars - Paris.

II - PUBLICATIONS

4 AARSKOG D.
A familial 3/18 reciprocal translocation resulting in chromosome duplication - deficiency (3 + ; 18 q -).
1969 - Acta Paediat. scand. Suède 58 - n° 4 - 397-406.

5 ALFI O.S., DONNELL G.N., KRAMER S.L.
Partial trisomy of the long arm of chromosome n°7
1973 - J. med. Genet. 10 - 2 - 187.

6 ALLERDICE P., MILLER O.J., MILLER D.A., BREG W.R. GENDEL E., ZELSON C.
Familial translocation involving chromosome 6, 14 and 20, identified by quinacrine fluorescence.
1971 - Humangenetik - 13 - 205-209.

7 BARTALOS M., RICHARDSON H.B. Jr.
Aneusomy by recombinaison. A possible exemple involving the E 18 chromosome.
1969 - Acta Genet. med. Gemellol - Ital 18 n° 2 117-124.

8 BEYER R., RUCH J., RUMPLER Y., GIRARD J.
Observation d'un enfant débile mental et polymalformé dont le caryotype montre la présence d'un petit chromosome métacentrique.
1968 - Pédiatrie 23 - 439-442.

9 BLOOM G.E., GERALD P.S.
Localisation of genes on chromosome 13 : analysis of two kindreds.
1968 - Amer J. hum. Genet 20 - 495-511.

10 BOOK J., ATKINS L., SANTESSON B.
Some new data on autosomal aberration in man.
1964 - Path. Biol. 11 - 1159-1162.

11 BRODIE H., ALLAIRE L.
The E syndrome resulting of maternal translocation.
1962 - Canad. Med. Ass. J 87 559.

12 BUHLER U.K., BUHLER E.M., SARTORIUS J., STALDER G.R.
Multiple Missbildunger bei partielle trisomie C (12) als manifestation einer erblichen E-C (18-12) translocation.
1967 - Helv. Paed. acta. 22, 41-53.

13 BUHLER E.M., MEHER K., MULLER H., STALDER G.R.
Cat-eye syndrome - A partial trisomy 22.
1972 - Humangenetik. Dtsch. 15 - n° 2 150-162.

14 BUTLER L.J., EADS S.M., FRANCE N.E.
Transmission of a translocation t (Cp + ; Dq -) through three generations. Including an exemple of propable trisomy for the short arm of the C group chromosome n° 9.
1969 - Ann. Genet 12 15-27.

15 CANTU J.M., BUENTELLO L., ARMENDARES S.,
Trisomie Cp : un nouveau syndrome.
1971 - Sem. Hop. Ann. Genet 14 n° 3 177-186.

16 CAPOA A. de, WARBURTON D., BREG W., MILLER D.O.
Translocation heterozygosis cause of five cases of cri du chat syndrome and two cases with a duplication of chromosome number five in three families.
1967 - Amer J. Hum. Genet 19 586-603.

17 CARPENTIER S., RETHORE M.O., LEJEUNE J.
Trisomie partielle 7 q par translocation familiale + (7,12) (q22, q24).
1972 - Sem. Hop. Ann. Genet 15 n° 4 283-286.

18 CARREL R., SPARKES R., WRIGHT S.
Partial F trisomy associated with familial F/13 translocation detected and identified by parental chromosome studie.
1971 - J. Pediat. 78 664-672.

19 CASPERSSON T., HULTEN M., LINDSTEN J., ZECH L.
Chromatid interchange resulting in duplication of the short arm of chromosome number 7 in man.
1971 - Sem. Hop. Ann. Genet 14 - n° 2 143-4.

20 CASPERSSON T., ZECH L., JOHANSSON C.
Analysis of the human metaphase chromosome set by aid of D N A binding fluorescent agents.
1970 - Eptl. Cell. Res. 62 490.

21 CHESLER E. et Coll.
Congenital aneurysm of the membrannous ventricular septum associated with partial trisomy E syndrome.
1970 - Amer. Heart J. 79 805-810.

22 CIVANTO S.F.
Human chromosome abnormalities.
1961 - Bull. Tulane Med. Fac. 20, 241.

23 CRAIG A. et LUZZATTI L.
Translocation in trisomy D syndrome.
1967 - J. Pediat. 70 264.

24 CRAWFURD M. d'A.
Multiple congenital anomalies associated with an extra autosome.
1961 - Lancet. 2 22-24.

25 DELHANTY J., SHAPIRO A.
An unusual acrocentric found in a case of idiocy with microphtalmia.
1962 - J. Ment. Defic. Res 6 38-40.

26 DEMINATTI M., MAILLARD E., GROSSELIN B., PELTIER J.M., BULTEEL M.F., DUPUIS C.
Trisomie partielle C par translocation + (Cp - ; Gp+).
1969 - Ann. Genet. 12 36-45.

27 DENT T., EDWARDS J.M., JOY D.A., DELHANTY J.
A partial mongol
1963 - Lancet. 1 484-487.

28 DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
1971 - C.R. Acad. Sci. Paris Série D 272-20 2638-2640.

29 EBBIN A.J., WILSON H.G., TOWNER J.W., SPAUGHTER J.P.
Prenatal diagnostic of an inherited translocation between chromosomes n° 9 and 18.
1973 - J. Med. Genet 10-65.

30 EDWARDS J.H., FRACCARO M., DAVIES P., YOUNG R.B.
Structural heterozygosis in man, analysis of two families.
1962 - Ann. Hum. Genet 26 163-171.

31 ERIKSSON B., FRACCARO M., MAJ HULTEN, LINDSEN J., TIEPOLO L.
Unusual chromosomal mosaic (46, XX/46, XX, Cp+) in a girl with multiple malformations.
1968 - Sem. Hop. Ann. Genet Vol 11 n° 1 6-10.

32 FEINGOLD M., ATKINS L.
A case of trisomy 9.
1973 - J. Med. Genet 10 2 184.

33 FROLAND A., HOLST G., TENLEV E.
Multiple anomalies associated with an extrasmall autosome.
1963 - Cytogenetics 2 99.

34 FRYNS J.P., EGGERMONT E., VERRESEN H. Van Der BERGHE H.
A new born with the cat-eye syndrome.
1972 - Humangenetik Dtsch 15 n° 3 242-248.

35 GAGNON J., ARCHAMBAULT L., LABERGE E.
Multiple anomalies associated with an extrasmall autosome.
1963 - Cytogenetics 2 99.

36 GINSBERG J., SOUKUP S., DIGNAN P.
Ocular abnormalities with extrasmall autosome.
1968 - Amer. J. Ophtal. 65 740-746.

37 GLEISSNER M., SCHWANITZ G., ROTT M.D.
Partial trisomy E 18 (E 18q-) as a result of a balanced translocation D/E in the mother.
1970 - Mschr. Kinderheilk 118/7 441-444.

38 GOUW W.L., ANDERS G.J.P.A., TENKATE L.P.
Paternal transmission of a B/D translocation + (4p- ; 14p+ or 15 p+) resulting in a partial 4 p trisomy.
1972 - Humangenetik 16 251-259.

39 GRAY J.E., DARTNALL J.A., CREERY R.D.G., GRONDAGE J.
Congenital anomalies due to transmission of a chromosome translocation.
1966 - J. Med. Genet. 3 59-61.

40 GRAY J.E., DARTNALL J.A., Mc NAMARA B.G.P.
A family showing transmission of a translocation between a 6-12 chromosome and a 21-22 chromosome.
1966 - J. Med. Genet 3 62-65.

41 GROUCHY J. de, CANET J.
Translocation 6-12/13-15 et trisomie partielle 6-12.
1965 - Ann. Genet 8 16-20.

42 GROUCHY J. de, THIEFFRY S., AICARDI J., CHEVRIE J. ZUCKER G.
Trisomie C partielle par translocation + (C q-Dp+) et remaniement C (p- ; q+).
1967 - Arc. Fr. Pediat. 24 859-868.

43 GROUCHY J. de, ROY C., LACHANCE R., FREZAL J., LAMY M.
Trisomie partielle C par translocation + (Cp-Bq+).
1967 - Arch. Fr. Pediat. 24 849-858.

44 GUSTAVSON K., ATKINS L., PATRICKS I.
Diverse chromosomal anomalies in two siblings.
1964 - Acta Pediat. 53 371-378.

45 GUSTAVSON K.H., FINLEY S.C., FINLEY W.H., JALING B.
A 4-5/21-22 chromosomal translocation associated with multiple congenital anomalies.
1964 - Acta Pediat 52 172-181.

46 GUSTAVSON K.H., HAGBERG B., FINLEY S.C., FINLEY W.H.
An apparently identical extra-chromosome in two severely retarded sisters with multiple malformations.
1962 - Cytogenetics 1 32-41.

47 HAAS et LEWIS.
Presumptive D/D translocation in a femele infant.
1967 - Communication personnelle à A. RICCI.

48 HAEFFLER G., HALL B.
A dysplastic girl with an inherited partial C trisomy.
1970 - Acta. Obst. Gynecol. Scand. Suède 49 n° 4 311-314.

49 HALL B.
Mongolism with a morphological Philadelphia chromosome.
1963 - Lancet 1 558.

50 HALL B., SVENNINGSEN N.
An inherited B/C translocation in a dysplastic girl with partial C trisomy.
1969 - Acta. Paediat. Scand. 58 181-186.

51 HASLAM R.H.A. et Coll.
Trisomy 9 mosaïcism with multiple congenital anomalies.
1973 - J. Med. Genet 10 2 180-184.

52 HAUSCHTECK E., MURSET G., PRADER A., BUHLER E.
Siblings with different types of chromosomal aberrations due to D/E translocation of the mother.
1966 - Cytogenetics 281-294.

53 HECHT F.
Trisomy 18 syndrome due to de novo translocation.
1963 - Lancet. 1 114.

54 HEIMANN K., JAEGER W. et DOLLMANN.
Angen missbildungen bin linen kind mit überzaïlhigen chromosomen fragment.
1968 - Ophtalmologica 155 390-399.

55 HENET J., HENOQ A., MORIN C.
Trisomie 21 partielle.
1969 - Presse Med. 77 169-170.

56 HOEHN H., ENGEL W., REINWEIN H.
Presumed trisomy for the short arm of chromosome n° 9 not due to inherited translocation.
1971 - Humangenetik Dtsch. 12 n° 3 175-181.

57 HOEHN H., WOLF U., SCHUMACHER H., WEHINGER H.
A chromosome 13 q+ in a patient with characteristics of the trisomy 13 syndrome.
1971 - Humangenetik 13 34-42.

58 HOLZER S., ROSENKRANZ W., GLATZL J.
Homozygous duplication on long arm of chromosome pair n° 1.
1972 - Humangenetik Dtsch 16 n° 4 341-343.

59 HULTEN M., LINDSTEN J., FRACCARO M., MANNINI A., TIEPOLO.
Extra minute chromosome in somatic and germ line cell of the same person.
1966 - Lancet. 2 22.

60 HSU L., NEUHAUSER I., BETTMAN H., SOBEL E.
Mosaïcism of an abnormal long B chromosome in a boy with a physical and mental retardation.
1967 - Pediatrics 39, 68-74.

61 HSU L.Y., SHAPIRO L.R., GERTNER M., LIEBER E., HIRSCHORN K.
Trisomy 22, a clinical entity.
1971 - J. Pediat. 79 12-19.

62 ILBERY P.L.P., LEE C.W.G., WINN S.M.
Incomplet trisomy in a mongoloid child exhibiting minial stigmata.
1961 - Med. J. Austr. 181-184.

63 INSLEY J., RUSHTON D.I., EVERLEY-JONES H.W.
An intersexual infant with an extra chromosome.
1968 - Ann. Genet. 11 88-94.

64 ISHMAEL J., LAURENCE K.M.
A probable case of incomplete trisomy of a chromosome of the 13-15 group.
1965 - J. Med. Genet 2, 136.

65 ISHMAEL J., LAURENCE K.
An extra small metacentric chromosome in a mentally retarded boy.
1968 - J. Med. Genet 5, 335-340.

66 JACOBSEN P., DUPONT A., MIKKELSEN M.
Translocation in the 13-15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family.
1963 - Lancet 2, 584-591.

67 JACOBSEN P. et MIKKELSEN M.
Chromosome 18 abnormalities in a family with a translocation + (18 p - ; 21 p +).
1968 - J. Med. Defic. Res 12, 144-161.

68 JENSEN M.K., MELCHIOR J.C.
Possible partial trisomy of a chromosome of group 6/12 and familial translocation hetero-zygosity in a child with congenital abnormalities.
1967 - Develop. Med. Child Neurol. 9, 313-318.

69 KRMPOTIC E., ROSENTHAL I.M., SZEGO K., BOCIAN M.
Trisomy F (20) Report of a 14/F (20) familial translocation.
1971 - Sem. Hop. Ann. Genet Fr. 14 n° 4 291-299.

70 KRUGER E., WITKOWSKI R., PIEDE U.
Partielle trisomie D; eine seltene chromosome anomalie.
1968 - Humangenetik 6, 181-188.

71 KUSCHNICK Th., MASSA Th., BANKEMA R.
Oro-facio digital syndrome in a male.
1963 - J. Pediat. 63, 1130-1134.

72 KWIGHT L., SAKAGUCHI S., LUZZATI L.
Unusual mechanism of transmission of maternal chromosome translocation.
1971 - Amer. J. Dis. Child 121, 162-167.

73 LAURENT C., ROBERT J.
Etude génétique et clinique d'une famille de sept enfants dans laquelle trois sujets sont atteints de la maladie du cri du chat.
1966 - Ann. Genet. 9, 113-122.

74 LEE C., BOW EN P., ROSEN BLUM H., LINSAO L.
Familial chromosome 2-3 translocation ascertained through an infant with multiple congenital malformation.
1964 - New engl. J. Med. 271-272.

75 LEJEUNE J., RETHORE M.O., BERGER R., ABONYI D., DUTRILLAUX B., SEE G.
Trisomie C partielle par translocation familiale t (Cq- ; Cq+).
1968 - Ann. Genet 11 n° 3 171-175.

76 LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.D., ATTAL C.
Sur un cas 47, XY, 18 q -.
1970 - Ann. Genet 13 47-51.

77 LEJEUNE J., RETHORE M.O., DUTRILLAUX B., MARTIN G.
Translocation 8-22 sans changement de longueur et trisomie partielle 8 q. Détection par dénaturation ménagée.
1972 - Exper. Cell. Res. USA 74 n° 1 293-295.

78 LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., RETHORE M.O.
Maladie du cri du chat et sa réciproque.
1965 - Ann. Genet 8 11-15.

79 LEJEUNE J., BERGER R., RETHORE M.O., SALMON Ch., KAPLAN M.
Translocation C/F familiale déterminant une trisomie pour le bras court du chromosome 12.
1966 - Ann. Genet 9 12-18.

80 LIKAWA K., KOCHEN U.A., SHORR J., HIRSCHORN K.
Trisomy 17 syndrome with phocomelia due to complete and partial chromosomal trisomy.
1963 - J. Pediat. 63 715.

81 LINDSTEN J., FRACCARO M., KLINGER H.P., ZETTERQUIST P.
Meiotic and mitotic studies of a familial reciprocal translocation between two autosomes of group 6-12.
1965 - Cytogenetics 4 45.

82 LOBITZ J.R., Mc CAW B.R., HECHT F.
Giemsa banding pattern of a heritable 1 q+ variant chromosome. A possible partial duplication.
1972 - J. Med. Genet G.B. 9 n° 3 276-279.

83 LORD P.M., LAURENCE B.M., CASEY M.P.
A new translocation between chromosomes in the 6-12 and 21-22 group.
1967 - J. Med. Genet 4 169-176.

84 LOZZIO C.B., KATTINE A.A.
Familiar transmission of a chromosomal translocation t (2 q+ : C p-).
1969 - J. Med. Genet 6 174-179.

85 LUBS H.A., RUDDLE F.H.
Applications of quantitative karyotype to chromosome variation in 4 400 consecutive newborns In P.A. JACOBS, W.H. PRICE and P. LAW : Human population cytogenetics Pfizer medical monographs.
5 University Press. Edinburgh. 1970.

86 MAC INTYRE M.N. et Coll.
Partial D1 trisomy in a child whose mother and maternal grandmother demonstrate a D/F translocation.
1964 - Amer. Soc. Hum. Genet p. 21.

87 MIKELSAAR A.V.N., TALVIK T.A., SITSKA M.E.
A presumable B/C translocation in man (a preliminary report).
1967 - Genetika n° 4 146-152.

88 MIKKELSEN M., MORTENSEN E., SKAKKEBACK N., YSSING M.
Familial reciprocal translocation between a C group (12 ?) chromosome and a late labelling G chromosome.
1968 - Acta. Genet 18 3 242-248.

89 MILLER J., ROSTAFINSKI M., HYDE M.
A defective extra chromosome associated with clinical 17-18 trisomy syndrome.
1965 - Pediatries 36 135-138.

90 MOSONYI L., SCHLER D., ACS E., KISS S.
19-20 trisomy in a family with multiple congenital malformations.
1966 - Acta Med. Acad. Sci. Hung. 23 41.

91 MURKEN J.D., BAUCHINGER M., PALITZSCH D., PFEIFER H., SUSCHKE J., HAENDLE M.
Trisomie D2 bei einem 21/2 jährigen Mädchen (47, XX, 14 +).
1970 - Humangenetik Dtsch 10 n° 3 254-68.

92 MUKHERJEE A., PARTINGTON M., SIMPSON N., WALMSLEY K.
Multiple anomalies associated with an extra small metacentric chromosome.
1968. J.Med. Genet 5 329-334.

93 MUTTON D.E.
1973 - Communication personnelle.
(Paediatric research unit)
Guy's hospital medical school - London.

94 NOEL B., QUACK B.
Petit métacentrique surnuméraire chez un polymalformé.
1970 - J. Genet Hum. Suisse 18 n° 1 45-55.

95 NOEL B., QUACK B. et THIRIET
Ségrégation d'une translocation balancée (5p- ; G p+).
1968 - Ann. Genet 11 247-252.

96 PRIEUR M., DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
Planches descriptives des chromosomes humains (analyse en bandes R et nomenclature selon la conférence de Paris : 1971).
1973 - Ann. Genet 16 n° 1 39-46.

97 PUNNETT H.H., PINSKY L., DIGEORGE A.M., GORLIN R.J.
Familial reciprocal C/18 translocation.
1966 - Amer. J. Hum. Genet 18 n° 6 572-583.

98 RETHORE M.O., LARGET PIET L., ABONYI D., BOESWILLWALD M., BERGER R., CARPENTIER G., CRUVEILLER J., DUTRILLAUX B., LAFOURCADE J., PEUNEAU M. LEJEUNE J.
Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d'une nouvelle entité morbide.
1970 - Sem. Hop. Ann. Genet. 13 n° 4 213-232.

99 RETHORE M.O., LEJEUNE J., CARPENTIER S., PRIEUR M., DUTRILLAUX B., SERINGE P., ROSSIER A., JOB J.L.
Trisomie pour la partie distale du bras court du chromosome 3 chez trois germains. Premier exemple d'insertion chromosomique INS (7, 3) q31, p21, p26).
1972 - Sem. Hop. Ann. Genet 15 n° 3 159-165.

100 RHODE R.A., CATE B.
Maternal transmission of a new grouo C (6/9) chromosomal syndrome.
1964 - Lancet 2 838-840.

101 RHODE A., HODGMAN J., CLELAND R.
Multiple congenital anomalies in the E 1 trisomy syndrome.
1964 - Pediatrics 33 258-270.

102 ROTT H.D., SCHWANITZ G., GROSSE K.P.
Partielle trisomie C9 bei balancierter B4/C9 translocation bei der mutter.
1971 - Z. Kinderkeilkde Dtsch 109 n° 4 293-9.

103 SALVIOLI G.P. et Coll.
Probable partial trisomy of the chromosome 18.
1970 - Minerva Pediat. 22 831-2.

104 SCHACHENMANN G., SCHMID W., FRACARRO M., MANNINI A. TIEPOLO L., PERONA G., SARTORI E.
Chromosomes in coloboma and anal atresia.
1965 - Lancet 2 290.

105 SCHINZEL A., SCHMID W.
Partielle trisomie des Kursen Arms von Chromosome 4 mit translocation 4p-, 18q+ bein vater.
1972 - Humangenetik 15 163-171.

106 SHAW M., HILDEBRANT H.
A familial 4/5 reciprocal translocation resulting in a partial trisomy B.
1965 - Amer. J. Hum Genet 17 54.

107 SHORT E.M., SOLITAIRE G.B., BREG W.R.
A case of partial 14 trisomy : 47, XY, (14 q-) + and translocation + (9 p + ; 14 q -) in mother and brother.
1972 - J. Med. Genet G.B. 9 n° 3 367-373.

108 STALDER G.R., BUHLER E.M., GADOLA G., WIDMER R. and FREULER F.
A family with balanced D 1 __ C 8 translocation carriers and unbalanced offspring.
1964 - Humangenetik 1 197-200.

109 SUMMITT R.
Familial 2/3 translocation.
1966 - Amer. J. Hum. Genet 18, 172-186.

110 SURANA R.B., CONEN P.E.
Partial trisomy resulting from a 4/18 reciprocal translocation.
1972 Sem. Hop. Ann. Genet. 15 n° 3 191-194.

111 TAFT P., DODGE Ph., ATKINS L.
Mental retardation and multiple congenital anomalies association with an extra small metacentric autosome.
1965 - Amer. J. Dis. Child 109 554-557.

112 TAMBUARO R., HOHNSON C.
An extra small metacentric chromosome in a female child.
1966 - J. Med. Genet 3 295.

113 TAYLOR A.I.
Trisomy of chromosome 16 in a neonate 47, XY, 16 +.
1971 - J. Med. Genet 8 123-125.

114 THOMAS Ch., CORDIER J., GILGENKRANTZ S., RENY A., RASPILLER A.
Un syndrome rare : atteinte colobomateuse du globe oculaire, atrésie anale, anomalies congénitales multiples et présence d'un chromosome supplémentaire.
1969 - Ann. Ocul. 202, 1021-1031.

115 THORBURN M.J., Mc NEIL SMITH-READ E.H., PECK J.E.
A translocation + (Bq + ; Cq -) in a west India family and a report of a second family showing a possible long arm group B translocation.
1969 - Arch. Dis. Child 44 106-112.

116 TISCHLER B., COREY M., COTE P.
Mental retardation in a child with a long B group chromosome.
1968 - J. Med. Genet 5 134-136.

117 TUSQUES J., GRISLAIN J.R., ANDRE M.J., MAINARD R., RIVAL J.M., CADURAL J.L., DUTRILLAUX B., LEJEUNE J.
Trisomie partielle 11 q identifiée grâce à l'étude en dénaturation ménagée par la chaleur, de la translocation équilibrée paternelle.
1972 - Sem. Hop. Ann. Genet 15 n° 3 167-172.

118 UCHIDA I.A., WANG H.C., LAXDAL O.E., ZALESKI W.A., DUNCAN B.P.
Partial trisomy deficiency syndrome resulting from a reciprocal translocation in a large kindred.
1964 - Cytogenetics 3 81-96.

119 VISLIE H., WEHN M., BROGGER A., MOHR J.
Chromosome abnormalities in a mother and two retarded children.
1962 - Lancet 2 76-78.

120 WALZER S., GERALD P.S., BREAU G., O'NEILL D.S., DIAMOND L.K.
Hematologic changes in the D1 trisomy syndrome.
1966 - Pediatrics 38 419-429.

121 WIJCK J.A.M. Van, TIJDINK G.A.J., STONE L.A.M.
A case of partial trisomy.
1961 - Lancet 2 1454.

122 YUNIS J.J., HOOK E.B.
Desoxyribonucleic and replication and mapping of the D1 chromosome. A study of two patients with partial trisomy D1.
1966 - Amer. J. Dis. Child 11 1 83.

123 ZELLWEGER H., MIKAMO K., ABBO G.
Two cases of multiple malformation with an autosomal chromosomal aberrations. Partial trisomy D.
1962 - Helv. Pediat. 17 290-300.

oOo